



| | | | |
|---|--|---|--|
| (51) 国際特許分類7 A61K 31/343, 31/5585, A61P 13/12 // C07D 307/93 | | A1 | (11) 国際公開番号 WO00/67748 (43) 国際公開日 2000年11月16日(16.11.00) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP00/02973 (22) 国際出願日 2000年5月10日(10.05.00) (30) 優先権データ 特願平11/129139 1999年5月10日(10.05.99) JP | | (81) 指定国 CA, CN, JP, US, 歐州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 國際調査報告書 | |
| (71) 出願人（米国を除くすべての指定国について） 東レ株式会社(TORAY INDUSTRIES, INC.)[JP/JP] 〒103-8666 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者；および (75) 発明者／出願人（米国についてのみ） 車谷 元(KURUMATANI, Hajimu)[JP/JP] 〒248-0034 神奈川県鎌倉市津西2-3-5 J-1 Kanagawa, (JP) 鈴木基弘(SUZUKI, Motohiro)[JP/JP] 〒248-0031 神奈川県鎌倉市鎌倉山3-20-1 東レ鎌倉山寮 Kanagawa, (JP) | | | |
| (54)Title: REMEDIES FOR RENAL FAILURE (54)発明の名称 腎不全治療薬 | | | |
| (57) Abstract Remedies for renal failure containing a 4,8-inter-m-phenylene prostaglandin I ₂ derivative as the active ingredient; and a method for treating renal failure by using the same. | | | |

(57)要約

本発明は、4, 8-イント- m -フェニレンプロスタグラニン I₂ 誘導体を有効成分とする腎不全治療薬、並びにそれを用いた腎不全の治疗方法に関する

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

| | | | |
|-----------------|------------|-------------------|---------------|
| AE アラブ首長国連邦 | DM ドミニカ | KZ カザフスタン | RU ロシア |
| AG アンティグア・バーブーダ | DZ アルジェリア | LC セントルシア | SD スーダン |
| AL アルバニア | EE エストニア | LI リヒテンシュタイン | SE スウェーデン |
| AM アルメニア | ES スペイン | LR スリ・ランカ | SG シンガポール |
| AT オーストリア | FI フィンランド | LS レソト | SI スロヴェニア |
| AU オーストラリア | FR フランス | LT リトアニア | SK スロヴァキア |
| AZ アゼルバイジャン | GA ガボン | LU ルクセンブルグ | SL シエラ・レオネ |
| BA ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB 英国 | LV ラトヴィア | SN セネガル |
| BB バルバドス | GD グレナダ | MA モロッコ | SZ スウェーデン |
| BE ベルギー | GE グルジア | MC モナコ | TD チャード |
| BF ブルキナ・ファソ | GH ガーナ | MD モルドavia | TG トーゴー |
| BG ブルガリア | GM ガンビア | MG マダガスカル | TJ タジキスタン |
| BJ ベナン | GN ギニア | MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TM トルクメニスタン |
| BR ブラジル | GR ギリシャ | 共和国 | TR トルコ |
| BY ベラルーシ | GW ギニア・ビサオ | ML マリ | TT トリニダッド・トバゴ |
| CA カナダ | HR クロアチア | MN モンゴル | TZ タンザニア |
| CF 中央アフリカ | HU ハンガリー | MR モーリタニア | UA ウクライナ |
| CG コンゴー | ID インドネシア | MW モラウイ | UG ウガンダ |
| CH スイス | IE アイルランド | MX メキシコ | US 米国 |
| CI コートジボアール | IL イスラエル | MZ モザンビーク | UZ ウズベキスタン |
| CM カメルーン | IN インド | NE ニジェール | VN ベトナム |
| CN 中国 | IS アイスランド | NL オランダ | YU ユーロピア |
| CR コスタ・リカ | IT イタリア | NO ノルウェー | ZA 南アフリカ共和国 |
| CU キューバ | JP 日本 | NZ ニュージーランド | ZW ジンバブエ |
| CY キプロス | KE ケニア | PL ポーランド | |
| CZ チェコ | KG キルギスタン | PT ポルトガル | |
| DE ドイツ | KP 北朝鮮 | RO ルーマニア | |
| DK デンマーク | KR 韓国 | | |

明細書

腎不全治療薬

技術分野

本発明は4, 8-イント-*m*-フェニレンプロスタグラジンI₂、誘導体または薬理学的に許容し得るその塩を有効成分とする腎不全治療薬に関する。

背景技術

プロスタグラジン(PG)は天然に存在する多彩な生理活性を示す一群の化合物であり、共通のプロスタン酸骨格を有する。天然に存在するPG類はその5員環の構造的な特徴によりPGA類、PGB類、PGC類、PGD類、PGE類、PGF類、PGG類、PGH類、PGI類、PGJ類に分類され、さらに不飽和や酸化の存在によって、1, 2, 3等のサブクラスに分類される。またこれらの合成類似体も多く知られている。このうちPGI誘導体のなかでも代表的なPGI₂はプロスタサイクリンともよばれ(Nature 268巻688頁1976年参照)、強力な血小板凝集抑制作用及び末梢血管拡張作用を有する物質として知られている。このPGI₂の不安定さを大幅に改善した化合物として、PGI₂の特徴的構造であるエキソエノールエーテル部分の構造をイント-*m*-フェニレン型に変換した骨格を有するPGI₂誘導体が、特公平2-12226号公報、特公平2-57548号公報、特公平1-53672号公報に記載されている。しかしながら、この4, 8-イント-*m*-フェニレンプロスタグラジンI₂誘導体が腎不全の治療効果を有することは知られていなかった。

腎不全とは機能するネフロンの数が減少して、窒素代謝産物の排泄が不十分になり、生体内部環境の恒常性を維持できなくなった病態をいう。具体的には、血液尿素窒素(BUN)やクレアチニン濃度が、持続的に上昇を示す状態ということができる。腎不全は急激に発症し、回復の可能性がある急性腎不全と、進行が緩徐ではあるが非可逆性の慢性腎不全とに大別される。

急性腎不全では水・電解質異常、酸塩基異常を多く合併し、乏尿・無尿となる

乏尿性急性腎不全と尿量の減少を認めない非乏尿性急性腎不全に大別できる。

急性腎不全はその原因により、1)腎前性脱水、ショックなどの全身の循環動態の変化により腎血流量が減少し、糸球体濾過値が低下する前腎性急性腎不全、2)急性尿細管壞死などの糸球体・尿細管の障害によって生じる腎性急性腎不全、3)結石などによる尿路の閉塞による腎後性急性腎不全に大別できる。経過としては乏尿、利尿、回復期に分けられる。急性腎不全の治療は原因を追求し、全身管理を十分に行うことが重要であり、保存療法と透析療法に大別できる。保存療法では、乏尿期には水分過剰を避け、蛋白を制限すると同時に十分なカロリーを補給する。乏尿期、心不全時にはナトリウム制限を行い、利尿期には、ナトリウムを逆に多く摂取させる。一般に乏尿期にはカリウムを制限する。などの方法が実施される。またBUNが60mg/dl以上、あるいは、1日の上昇が30mg/dl以上、高カリウム血症、心不全などを認める場合に、早期頻回透析の開始が推奨される。

慢性腎不全は、慢性に進行する腎疾患によって徐々に腎機能の低下をきたす病態を指し、腎機能の低下は、正常な腎臓が行っているすべての機能の低下として現れる。慢性腎不全の原因疾患としては、原発性腎疾患、全身疾患の腎障害、先天性腎疾患、腎感染症、腎毒性物質による腎障害、尿路閉塞性疾患などすべての腎障害性疾患があげられる。慢性腎不全での透析導入の患者背景に示されるように、慢性腎不全の主要原因疾患として慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、慢性腎盂腎炎、腎硬化症、囊胞腎などがあげられる。このうち慢性糸球体腎炎および糖尿病性腎症の割合が高いが、近年の糖尿病の患者数の急増に伴い、原因疾患が糖尿病性腎症の腎不全が顕著に増加している。

このように原因疾患は多様であるが、尿量の減少に伴う肺鬱血や鬱血性心不全、尿毒症の進行に伴う神経および精神症状、腎で產生されるエリスロポエチンの減少による貧血、低ナトリウム血漿や高カリウム血漿などの電解質異常をはじめ、消化器症状、骨代謝異常、糖代謝異常など、原因疾患によらない腎不全に共通の臨床症状が見られる。

慢性腎不全の治療としては、保存期治療として、低蛋白、高カロリー食からなる食事療法が基本となるが、腎不全増悪のリスクファクターとなる高血圧の管理のための、塩分制限や水制限さらには降圧剤の使用が行われる。しかしながら、

こうした食事療法や降圧剤による治療も十分な効果をあげておらず、腎機能の障害の進行による尿毒症症状の出現によって、血液透析を余儀なくされる患者数は年々増加の一途をたどっている。透析に移行した腎不全患者においては、近年の血液透析療法の進歩により、著しい延命率の改善が得られているが、週2~3回の通院を余儀なくされるほか、赤血球の産生・成熟障害や、長期の透析に伴なうアルミニウムや β 2ミクログロブリンなどの蓄積が原因となる合併症の出現などなお多くの課題を残している。

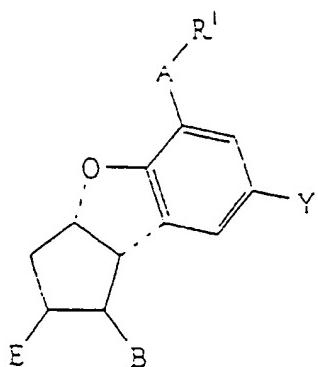
本発明の目的は、既存薬では効果が十分ではなかった腎不全の治療薬を提供することである。

発明の開示

本発明は、4, 8-イント- m -フェニレンプロスタグラジン I₂ 誘導体または薬理学的に許容し得るその塩を有効成分とする腎不全治療薬である。

発明を実施するための最良の形態

本発明における4, 8-イント- m -フェニレンプロスタグラジン I₂ 誘導体は下記一般式(I)を有するものである。



式中、R¹は、

(A) COOR² ここでR²は、

- 1) 水素または薬理学的に受け入れられる陽イオン、
- 2) 炭素数1~12の直鎖アルキルまたは炭素数3~14の分岐アルキル

3) - Z - R³

ここでZは原子価結合、またはC_tH_{2t}で表わされる直鎖または分岐アルキレンであり、tは1～6の整数を示し、R³は炭素数3～12のシクロアルキルまたはR⁴の1～3個で置換された炭素数3～12の置換シクロアルキルであり、R⁴は水素または炭素数1～5のアルキル、

4) - (CH₂CH₂O)_nCH₃

ここで、nは1～5の整数、

5) - Z - Ar¹

ここでZは前記定義に同じ、Ar¹はフェニル、α-ナフチル、β-ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、α-フリル、β-フリル、α-チエニル、β-チエニルまたは置換フェニル（ここで置換基は少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニル、フェノキシ、p-アセトアミドベンズアミド、-CH=N-NH-C(=O)-NH₂、-NH-C(=O)-Ph、-NH-C(=O)-CH₃または-NH-C(=O)-NH₂であるもの）、

6) - C_tH_{2t}COOR⁴

ここでC_tH_{2t}、R⁴は前記定義に同じ、

7) - C_tH_{2t}N(R⁴)₂

ここでC_tH_{2t}、R⁴は前記定義に同じ、

8) - CH(R⁵) - C(=O) - R⁶

ここでR⁵は水素またはベンゾイル、R⁶はフェニル、p-ブロモフェニル、p-クロロフェニル、p-ビフェニル、p-ニトロフェニル、p-ベンズアミドフェニル、2-ナフチル、

9) - C_pH_{2p}-W-R⁷

ここで、Wは-CH=CH-、-CH=CR⁷-または、-C≡C-であり、R⁷は水素または、炭素数1～30の直鎖もしくは分岐アルキルまたはアラルキルであり、pは1～5の整数、または、

10) - CH(CH₂OR⁸)₂

ここで R^9 は炭素数 1 ~ 30 のアルキルまたはアシル、

(B) $-CH_2-OH$

(C) $-C(=O)N(R^9)_2$

ここで R^9 は水素、炭素数 1 ~ 12 の直鎖アルキル、炭素数 3 ~ 12 の分岐アルキル、炭素数 3 ~ 12 のシクロアルキル、炭素数 4 ~ 13 のシクロアルキルアルキレン、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は上記（A）5）の場合と同義）、炭素数 7 ~ 12 のアラルキルまたは $-SO_2R^{10}$ を表わし、 R^{10} は炭素数 1 ~ 10 のアルキル、炭素数 3 ~ 12 のシクロアルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は上記（A）5）の場合と同義）、炭素数 7 ~ 12 のアラルキルを表わし、2 つの R^9 は同一でも異なっていてもよいが、一方が $-SO_2R^{10}$ を表わす場合は他の R^9 は $-SO_2R^{10}$ ではないものとする、または、

(D) $-CH_2-O-THP$ (THP はテトラヒドロピラニル基) であり、

A は、

1) $- (CH_2)_m -$

2) $-CH=CH-CH_2 -$

3) $-CH_2 -CH=CH -$

4) $-CH_2 -O-CH_2 -$

5) $-CH=CH -$

6) $-O-CH_2 -$ または

7) $-C\equiv C -$ であり、

ここで、 m は 1 から 3 の整数を示し、

Y は、水素、炭素数 1 ~ 4 のアルキル、塩素、臭素、フッ素、ホルミル、メトキシまたはニトロであり、

B は、

$-X-C(R^{11})(R^{12})OR^{13}$

ここで、 R^{11} は水素、または炭素数 1 ~ 4 のアルキルであり、 R^{13} は水素、炭素数 1 ~ 14 のアシル、炭素数 6 ~ 15 のアロイル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチルまたは t -ブチルであり

Xは、

- 1) -CH₂-CH₂-
- 2) -CH=CH-
- 3) -C≡C-であり、

R¹²は、

- 1) 炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキルまたは、
- 2) -Z-Ar²

ここでZは前記定義に同じ、Ar²はフェニル、α-ナフチル、β-ナフチル、または少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニルを表わし、または、

- 3) -C₁H₂O R¹⁴

ここでC₁H₂は前記定義に同じ、R¹⁴は炭素数1～6の直鎖アルキル、炭素数3～6の分岐アルキル、フェニル、少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、または、炭素数1～4の直鎖アルキルの1～4個で置換されたシクロペンチルまたはシクロヘキシルを表わし、または、

- 4) -Z-R³

ここでZ、R³は前記定義に同じ、または、

- 5) -C₁H₂-CH=C(R¹⁵)R¹⁶

ここでC₁H₂は前記定義に同じ、R¹⁵、R¹⁶は水素、メチル、エチル、プロピル、またはブチルを表わし、または、

- 6) -C₁H_{2u}-C≡C-R¹⁷

ここでuは1～7の整数であり、C₁H_{2u}は直鎖または分岐アルケンを表わし、R¹⁷は炭素数1～6の直鎖アルキルを表わし、

Eは、水素、または $-OR^{18}$

ここで R^{18} は炭素数1～12のアシル、炭素数7～15のアロイルまたは R^2
(ここで R^2 は前記定義に同じ)を表わし、

一般式はd体、1体またはd1体を表わす。

本発明の腎不全治療薬は、上記一般式で表される4,8-インタ-m-フェニレンプロスタグラジンI₂誘導体または薬理学的に許容し得るその塩を有効成分とするものである。

上記の4,8-インタ-m-フェニレンプロスタグラジンI₂誘導体のうち、以下のものまたはその薬理学的に許容し得る塩が好ましく用いられる。

すなわち、 R^1 は COR^2 であって、 R^2 は水素または薬理学的に受け入れられる陽イオンであり、

Aは、

- 1) $-(CH_2)_m-$ または
- 2) $-CH_2-CH=CH-$

であって、mは1から3の整数であり、

Yは水素であり、

Bは、 $-X-C(R^{11})(R^{12})OR^{13}$ であって、 R^{11} 、 R^{13} は水素であり

Xは、

- 1) $-CH=CH-$ または
- 2) $-C\equiv C-$

であり、

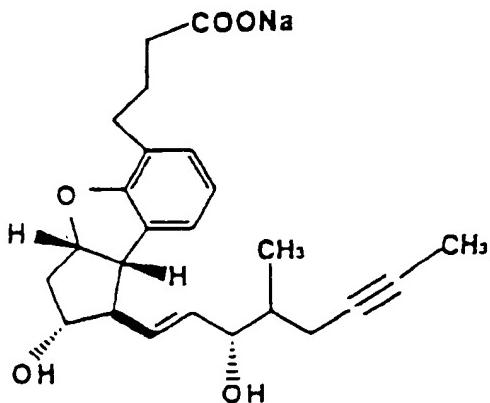
R^{12} は、

- 1) $-Z-Ar^2$
- 2) $-Z-R^3$ または
- 3) $-C_{2u}H_{2u}-C\equiv C-R^{17}$

であって、Zは原子価結合、または C_2H_{2u} で表わされる直鎖または分岐アルケンであり、tは1～6の整数を示し、 Ar^2 はフェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、または少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロ

WO 00/67748
PCT/JP00/02973
メチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニルを表わし、R³は炭素数3～12のシクロアルキルを表わし、uは1～7の整数であり、C_uH_{2u}は直鎖または分岐アルキレンを表わし、R¹⁷は炭素数1～6の直鎖アルキルを表わし、

Eは-OHであるもの、さらには下記の化学式で示されるベラプロストナトリウム。



本発明の4,8-イントーム-フェニレンプロスタグランジンI₂誘導体は公知の方法で製造することができる。例えば一般式(I)で表される化合物またはその塩は、特公平1-53672号公報に記載されている方法により製造することができる。

本発明における4,8-イントーム-フェニレンプロスタグランジンI₂誘導体の投与量は成人に対して0.001～1000mg/人を1日1～3回である。

本発明の腎不全治療薬は、1種または数種の誘導体をそのまま用いても良いが、以下に示す添加剤を含む固形物の形で経口投与することもできる。

本発明における腎不全の原因疾患としては、原発性腎疾患、全身疾患の腎障害、先天性腎疾患、腎感染症、腎毒性物質による腎障害、尿路閉塞性疾患などすべての腎障害性疾患があげられる。具体的には慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、慢性腎孟腎炎、急性進行性腎炎、妊娠中毒症、囊胞腎、腎硬化症、悪性高血圧、SLEなどの各種膠原病に伴う腎障害、アミロイド腎、痛風腎、代謝異常腎不全、結核、腎結石症、腎・尿路悪性腫瘍、閉塞性尿路疾患、骨髓腫、腎形成不全など

があるが、特にこれらの疾患に限定されない。

また本発明での腎不全は急性、慢性のいずれにも特に限定されないが、特に現在のところ有力な治療法が確立していない慢性腎不全において特に有効であり、透析への移行を遅らせることができるほか、透析に移行した場合にも残存腎の機能保存にも有効である。

添加剤としては例えば賦形剤、例えば澱粉類、ラクトース、スクロース、葡萄糖、マンニトール、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム等：結合剤、例えば、澱粉類、デキストリン、アラビアゴム、トラガンド、メチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等：崩壊剤、例えば、澱粉類、ポリビニルピロリドン、結晶セルロース等、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク等：着色剤、香料等があげられる。

本発明で用いる4, 8-イント-*m*-フェニレンプロスタグラランジンⅠ₂誘導体は各種剤形により使用できるが、具体的には錠剤、糖衣錠、粉末、顆粒、トローチ剤、カプセル剤、丸剤、シロップ剤、スプレー剤などの従来用いられる剤形が挙げられる。

また、殺菌溶液の形で非経口的に投与しても良く、また他の溶質、例えば液を等張にするに十分な塩化ナトリウムまたはグルコース等を用いることもできる。

本発明の腎不全の治療薬は上記経口用の製剤の他、各種注射剤、座剤など非経口的にも幅広い投与法を応用できる。

【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。

実施例 1

ラット5／6腎臓摘出モデルにおいてベラプロストナトリウムの効果：

腎不全の一般的なモデルとして汎用されるラット5／6腎臓摘出モデルにおいてベラプロストナトリウムの効果を検討した。4週齢の雌性Wistar系ラット（日本チャールズリバー）の左腎をカミソリで2／3切除し、1週間後に右腎を全摘した。初回手術3週間後に尾静脈より採血して得た血液中の血清のクレアチニンおよびBUNを測定するとともに、24時間採尿により尿中タンパク質量を測定

した。このように測定した尿中タンパク質量および体重を基に層別連続無作為化法で群分けした（各群8匹）。血中クレアチニン及びBUNの初期値には差が認められなかった。ベラプロストナトリウムならびに陽性対照物質のカプトプリル（シグマ）は、初回手術後3週後より1日2回、薬物投与開始から5週後まで連日経口投与した。腎機能の測定は投与開始後3週および5週後におこない、腎組織像の観察は5週後のみ実施した。薬剤を投与しない偽手術群(sham)では投与開始3週後ではBUN値が上昇しており、慢性腎不全の進行が見られ5週後にはさらに増悪していた。ベラプロストナトリウム群では3週後に有意な尿中タンパクの上昇の抑制ならびに、クレアチニクリアランスの低下BUNの上昇の抑制の傾向が見られ（表1）、また5週間後でも同様の傾向が認められた（表2）。5週間後の腎組織像でも糸球体病変の進行が著明に抑制されていた（表3）。なお陽性対照群のカプトプリル群でも同様の改善効果が認められた。以上の結果からベラプロストナトリウムは腎不全ラットの病態を改善することが明らかとなつた。

表1 慢性腎不全モデルラットに対するベラプロストの作用(薬物投与3週目)

| 薬物 | 体重 (g) | 尿量 (ml/24h) | 尿蛋白排泄量 (mg/24h/kgBW) | クレアチニン クリアランス (μ l/min/100gBW) | 血中尿素窒素 (mg/dl) |
|-----------------------------|-------------|----------------|-------------------------|---|-------------------|
| sham | 229.4 ± 6.1 | 32.3 ± 3.7 | 3.6 ± 0.6 | 430.9 ± 15.3 | 14.9 ± 1.1 |
| control | 224.8 ± 6.9 | 18.4 ± 1.7** | 320.6 ± 69.7** | 132.7 ± 19.9** | 58.9 ± 7.7** |
| captopril (50mg/kg) | 220.6 ± 5.4 | 21.7 ± 3.7 | 136.8 ± 29.9 | 151.9 ± 12.3 | 51.4 ± 3.7 |
| TRK-100 (100 μ g/kg) | 215.5 ± 5.3 | 20.1 ± 2.8 | 125.3 ± 20.8# | 134.1 ± 11.0 | 55.9 ± 3.7 |
| TRK-100 (300 μ g/kg) | 221.0 ± 6.3 | 20.4 ± 3.7 | 154.4 ± 53.0# | 136.4 ± 9.9 | 50.9 ± 3.6 |

数値は3例の平均値±標準誤差で示した。

**はsham群との間に有意差のある対照群($p<0.01$)。

#($p<0.05$)、##($p<0.01$)は対照群との間に有意差のある薬物群。

表-2 慢性腎不全モデルラットに対するベラプロストの作用(薬物投与5週目)

| 薬物 | 体重 (g) | 尿量 (ml/24h) | 尿蛋白排泄量 (mg/24h/kgBW) | クレアチニン クリアランス (μ l/min/100gBW) | 血中尿素窒素 (mg/dl) |
|-----------------------------|-----------------|----------------|-------------------------|---|-------------------|
| sham | 238.4 \pm 7.1 | 24.7 \pm 4.1 | 7.8 \pm 0.7 | 365.6 \pm 20.1 | 16.9 \pm 1.1 |
| control | 237.2 \pm 8.1 | 22.1 \pm 3.6 | 301.4 \pm 51.6** | 135.4 \pm 22.9** | 55.2 \pm 9.7** |
| captopril (50mg/kg) | 236.4 \pm 5.7 | 21.9 \pm 3.2 | 255.5 \pm 76.6 | 161.1 \pm 17.3 | 47.8 \pm 5.2 |
| TRK-100 (100 μ g/kg) | 228.7 \pm 5.7 | 21.7 \pm 3.1 | 276.5 \pm 69.2 | 156.9 \pm 19.5 | 45.5 \pm 3.3 |
| TRK-100 (300 μ g/kg) | 245.8 \pm 8.0 | 20.4 \pm 1.7 | 197.1 \pm 21.1 | 143.5 \pm 10.0 | 45.1 \pm 3.5 |

数値は7~8例の平均値 \pm 標準誤差で示した。

**はsham群との間に有意差のある対照群($p < 0.01$)。

表3

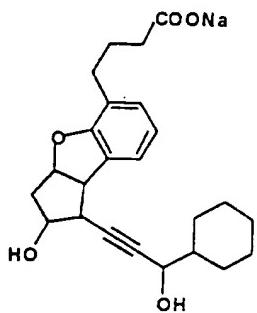
| 部位 | 病理組織学的変化 | sham | control | captopril | | BPS (300μg/kg) |
|-----|---------------|------|---------|-----------|-------------|-------------------|
| | | | | (50mg/kg) | (1000μg/kg) | |
| 腎小体 | 糸球体肥大 | 0 | 8 | 1 | 3 | 2 |
| | 糸球体細胞性充満 | 0 | 7 | 4 | 7 | 4 |
| | 糸球体硬化 | 0 | 3 | 2 | 2 | 1 |
| | ホーマン囊上皮増殖 | 0 | 5 | 2 | 1 | 1 |
| | ホーマン囊PAS+物質沈着 | 0 | 3 | 1 | 2 | 1 |
| | ホーマン囊糸球体陥着 | 0 | 5 | 2 | 2 | 1 |
| | 尿細管好塩基性化 | 0 | 8 | 6 | 8 | 8 |
| | 近位尿細管増殖 | 0 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| 間質 | 尿細管壁拡張 | 0 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| | 蛋白性尿円柱 | 0 | 8 | 4 | 5 | 2 |
| | 單核細胞浸潤 | 0 | 6 | 7 | 7 | 7 |

数値は各群8例のうち組織学的变化が認められた個体数を示す

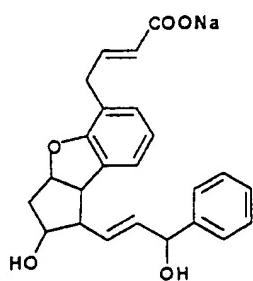
実施例 2

原疾患が糸球体腎炎のラット腎不全モデルを用いて、ベラプロストナトリウムをはじめとする各種の 4, 8-インターミ-フェニレンプロスタグランジン I₂ 誘導体の効果を検討した。8 週齢の雄性 WKY ラット（日本チャールズリバー）にウサギ抗ラット糸球体基底膜抗血清を静注し、糸球体腎炎を誘発した。糸球体腎炎誘発後の 2 週目に尾静脈より採血し、血液中のクレアチニンおよび BUN を測定した。糸球体腎炎を誘発したラットの血液中クレアチニンおよび BUN は非誘発ラットに比べ著明に上昇し、病態が腎不全に進行したことを確認した。ベラプロストナトリウムを含む計 4 種の 4, 8-インターミ-フェニレンプロスタグランジン I₂ 誘導体は、糸球体腎炎誘発後の 2 週目より 3 週目までの 1 週間、それぞれ浸透圧ポンプ（ALZET）を用いて背部皮下より持続的に投与した。腎機能の測定（血液中のクレアチニンおよび BUN）は、薬剤投与開始 1 週間後に実施した。薬剤を投与しない糸球体腎炎誘発群（対照群）においては、糸球体腎炎誘発後 3 週目の血液中クレアチニンおよび BUN は 2 週目に比べてさらに上昇しており、慢性腎不全の進行がみられた。ベラプロストナトリウム投与群においては、糸球体腎炎誘発後 3 週目の血液中クレアチニンおよび BUN は、対照群に比べて有意に低下した（表 4）。また、他の 3 種の 4, 8-インターミ-フェニレンプロスタグランジン I₂ 誘導体（化合物 1、2 および 3）の投与群においても同様の改善効果が認められた（表 5）。

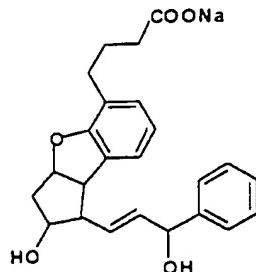
化合物 1



化合物 2



化合物 3



以上の結果から、ベラプロストナトリウムをはじめとする4, 8-イント- α -フェニレンプロスタグランジンI₂誘導体は、腎不全ラットの病態を改善することが明らかとなった。

表4 原疾患が糸球体腎炎のラット腎不全モデルに対するベラプロストナトリウムの効果

| | 血液中クレアチニン (mg/dl) | | BUN (mg/dl) | |
|----------------|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| | 誘発後2週目 (投薬開始前) | 誘発後3週目 (投薬開始後1週目) | 誘発後2週目 (投薬開始前) | 誘発後3週目 (投薬開始後1週目) |
| | | | | |
| 正常群 | 0.32±0.02 | 0.30±0.01 | 11±1 | 18±1 |
| 対照群 | 0.64±0.09 * | 0.89±0.12 * | 33±7 * | 40±3 * |
| ベラプロストナトリウム投与群 | | | | |
| 60 μg/kg | 0.61±0.07 * | 0.48±0.04 # | 28±3 * | 31±2 # |
| 200 μg/kg | 0.62±0.06 * | 0.49±0.04 # | 30±3 * | 25±1 # |

*:p<0.05 vs. 正常群 (Student's t検定)

#:p<0.05 vs. 対照群 (Dunnett法)

表5 原疾患が糸球体腎炎のラット腎不全モデルに対する各種の4, 8-イント- α -フェニレンプロスタグランジンI₂誘導体の効果

| | 血液中クレアチニン (mg/dl) | | BUN (mg/dl) | |
|---|-------------------|----------------------|-------------------|-----------------------------------|
| | 誘発後2週目 (投薬開始前) | 誘発後3週目 (投薬開始後1週目) | 誘発後2週目 (投薬開始前) | 誘発後3週目 ¹ (投薬開始後1週目) |
| | | | | |
| 正常群 | 0.30±0.02 | 0.29±0.02 | 19±1 | 19±1 |
| 対照群 | 0.44±0.03 * | 0.65±0.04 * | 28±2 * | 44±2 * |
| 4, 8-イント- α -フェニレンプロスタグランジンI ₂ 誘導体 化合物1投与群 | | | | |
| 60 μg/kg | 0.44±0.05 * | 0.41±0.02 # | 29±2 * | 27±2 # |
| 化合物2投与群 | | | | |
| 60 μg/kg | 0.45±0.04 * | 0.44±0.05 # | 28±2 * | 31±3 # |
| 化合物3投与群 | | | | |
| 60 μg/kg | 0.45±0.05 * | 0.39±0.04 # | 28±3 * | 30±3 # |

*:p<0.05 vs. 正常群 (Student's t検定)

#:p<0.05 vs. 対照群 (Dunnett法)

実施例 3

ラット糸球体腎炎モデルを用いて、腎不全に至らない時期（炎症期）とBUNが上昇し腎不全に移行した時期（腎不全期）の両者でベラプロストナトリウムの効果を検討した。8週齢の雄性WKYラット（日本チャールズリバー）にウサギ抗ラット糸球体基底膜抗血清を静注し、糸球体腎炎を誘発した。糸球体腎炎誘発後の1日目より7日目までの1週間（炎症期）、あるいは2週目より4週目までの2週間（腎不全期）に、ベラプロストナトリウム、カプトプリル(SIGMA)ならびにプレドニゾロン（塩野義製薬）を、いずれも連日経口投与した。なお投与回数は、ベラプロストナトリウムおよびカプトプリルは1日2回、プレドニゾロンは1日1回とした。薬剤投与開始後、腎機能の指標となる尿中総蛋白排泄量を測定した。糸球体腎炎誘発後1日目より7日目までの炎症期においては、薬剤を投与しない糸球体腎炎誘発群（対照群）の尿中総蛋白排泄量は、糸球体腎炎非誘発群（正常群）に比べ著明に増加した（表6）。ベラプロストナトリウム投与群では、尿中総蛋白排泄量の増加は顕著に抑制された（表6）。また、カプトプリル投与群ならびにプレドニゾロン投与群でも、尿中総蛋白排泄量の増加に対する抑制効果が認められた（表6）。一方、糸球体腎炎誘発後2週目より4週目までの腎不全期においては、薬剤を投与しない糸球体腎炎誘発群（対照群）の尿中総蛋白排泄量は非誘発群（正常群）に比べ著明に増加したが、ベラプロストナトリウム投与群では尿中総蛋白排泄量の増加は顕著に抑制された（表6）。一方、カプトプリル投与群ならびにプレドニゾロン投与群では、尿中総蛋白排泄量の増加に対する抑制効果は認められなかった（表6）。

以上の結果、プレドニゾロン、カプトプリルは炎症期には有効であったが、腎不全期に至った場合にはもはや無効であった。これに対してベラプロストナトリウムは、炎症期、腎不全期ともにラットの病態を改善することが明らかとなった。
。

表6 ラット糸球体腎炎モデルの炎症期および腎不全期に対するベラプロストナトリウム、カブトプリルおよびプレドニゾロンの効果

| | 尿中総蛋白排泄量 (mg/24h) | | | | |
|-----------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| | 炎症期 | | 腎不全期 | | |
| | 誘発後7日目 (投薬開始後1週目) | Exp. 1 (投薬開始前) | 誘発後2週目 (投薬開始後1週目) | Exp. 2 (投薬開始前) | 誘発後4週目 (投薬開始後2週目) |
| 正常群 | 19±1 | 30±6 | 20±2 | 14±1 | 17±1 |
| 対照群 | 138±9 * | 370±30 * | 423±55 * | 324±18 * | 451±77 * |
| ベラプロストナトリウム投与群 300 μg/kg | 17±7 # | 374±21 * | 300±51 * | 321±23 * | 295±46 # |
| カブトプリル投与群 50mg/kg | 75±14 # | N.D. | N.D. | 318±22 * | 504±51 |
| 100mg/kg | N.D. | N.D. | N.D. | 325±6 * | 517±33 |
| プレドニゾロン投与群 2mg/kg | 38±8 # | 368±20 * | 456±78 | N.D. | N.D. |

*:p<0.05 vs. 正常群 (Student's t検定)

#:p<0.05 vs. 対照群 (Dunnett法)

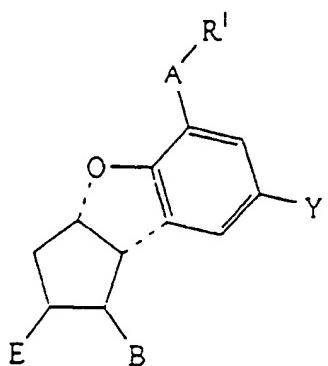
N.D. :Not determined

産業上の利用可能性

本発明は、4, 8-イント-ム-フェニレンプロスタグラジン I₂ 誘導体を有効成分とする腎不全治療薬を提供する。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



式中、R¹ は、

(A) COOR²

ここでR² は、

- 1) 水素または薬理学的に受け入れられる陽イオン、
- 2) 炭素数1～12の直鎖アルキルまたは炭素数3～14の分岐アルキル

3) -Z-R³

ここでZは原子価結合、またはC、H₂で表わされる直鎖または分岐アルキレンであり、tは1～6の整数を示し、R³は炭素数3～12のシクロアルキルまたはR⁴の1～3個で置換された炭素数3～12の置換シクロアルキルであり、R⁴は水素または炭素数1～5のアルキル、

4) -(CH₂CH₂O)_nCH₃

ここで、nは1～5の整数、

5) -Z-Ar¹

ここでZは前記定義と同じ、Ar¹はフェニル、α-ナフチル、β-ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、α-フリル、β-フリル、α-チエニル、β-チエニルまたは置換フェニル（ここで置換基は少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロ

メチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニル、フェノキシ、p-アセトアミドベンズアミド、-CH=N-NH-C(=O)-NH₂、-NH-C(=O)-Ph、-NH-C(=O)-CH₃または-NH-C(=O)-NH₂であるもの)、

6) -C₁H₂COOR⁴

ここでC₁H₂、R⁴は前記定義に同じ、

7) -C₁H₂N(R⁴)₂

ここでC₁H₂、R⁴は前記定義に同じ、

8) -CH(R⁵)-C(=O)-R⁶

ここでR⁵は水素またはベンゾイル、R⁶はフェニル、p-プロモフェニル、p-クロロフェニル、p-ビフェニル、p-ニトロフェニル、p-ベンズアミドフェニル、2-ナフチル、

9) -C_pH_{2p}-W-R⁷

ここで、Wは-CH=CH-、-CH=CR⁷-または、-C≡C-であり、R⁷は水素または、炭素数1～30の直鎖もしくは分岐アルキルまたはアラルキルであり、pは1～5の整数、または、

10) -CH(CH₂OR⁸)₂

ここでR⁸は炭素数1～30のアルキルまたはアシル、

(B) -CH₂OH

(C) -C(=O)N(R⁹)₂

ここでR⁹は水素、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～12の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数4～13のシクロアルキルアルキレン、フェニル、置換フェニル(ここで置換基は上記(A)5の場合と同義)、炭素数7～12のアラルキルまたは-SO₂R¹⁰を表わし、R¹⁰は炭素数1～10のアルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、フェニル、置換フェニル(ここで置換基は上記(A)5の場合と同義)、炭素数7～12のアラルキルを表わし、2つのR⁹は同一でも異なっていてもよいが、一方が-SO₂R¹⁰を表わす場合は他のR⁹は-SO₂R¹⁰ではないものとする、または、

(D) $-\text{CH}_2\text{O}\text{THP}$ (THPはテトラヒドロピラニル基) であり、

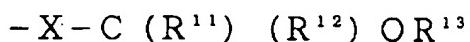
Aは、

- 1) $-(\text{CH}_2)_m-$
- 2) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$
- 3) $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$
- 4) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$
- 5) $-\text{CH}=\text{CH}-$
- 6) $-\text{O}-\text{CH}_2-$ または
- 7) $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、

ここで、mは1から3の整数を示し、

Yは、水素、炭素数1～4のアルキル、塩素、臭素、フッ素、ホルミル、メトキシまたはニトロであり。

Bは、



ここで、 R^{11} は水素、または炭素数1～4のアルキルであり、 R^{13} は水素、炭素数1～14のアシル、炭素数6～15のアロイル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチルまたはt-ブチルであり

Xは、

- 1) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
- 2) $-\text{CH}=\text{CH}-$
- 3) $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、

R^{12} は、

1) 炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキルまたは、

2) $-\text{Z}-\text{Ar}^2$

ここでZは前記定義に同じ、 Ar^2 はフェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、または少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ

、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニルを表わし、または、

3) -C₁H₂OR¹⁴

ここでC₁H₂は前記定義に同じ、R¹⁴は炭素数1～6の直鎖アルキル、炭素数3～6の分岐アルキル、フェニル、少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、または、炭素数1～4の直鎖アルキルの1～4個で置換されたシクロペンチルまたはシクロヘキシルを表わし、または、

4) -Z-R³

ここでZ、R³は前記定義に同じ、または、

5) -C₁H₂-CH=C(R¹⁵)R¹⁶

ここでC₁H₂は前記定義に同じ、R¹⁵、R¹⁶は水素、メチル、エチル、プロピル、またはブチルを表わし、または、

6) -C_uH_{2u}-C≡C-R¹⁷

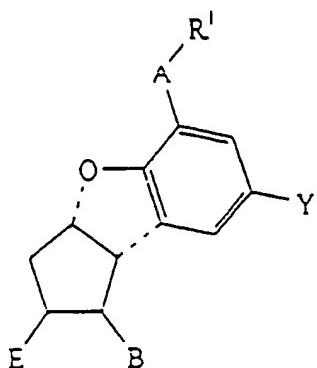
ここでuは1～7の整数であり、C_uH_{2u}は直鎖または分岐アルキレンを表わし、R¹⁷は炭素数1～6の直鎖アルキルを表わし、Eは、水素、または-OR¹⁸

ここでR¹⁸は炭素数1～12のアシル、炭素数7～15のアロイルまたはR²(ここでR²は前記定義に同じ)を表わし、

一般式はd体、1体またはd1体を表わす。

で表わされる4, 8-インタ-m-フェニレンプロスタグラジンI₂誘導体または薬理学的に許容し得るその塩を有効成分とする腎不全治療薬。

2. 一般式 (I)



式中、R¹ は COOR² であって、R² は水素または薬理学的に受け入れられる陽イオンであり、

Aは、

- 1) - (CH₂)_m - または
- 2) - CH₂ - CH=CH -

であって、mは1から3の整数であり、

Yは水素であり、

Bは、 -X-C(R¹¹)(R¹²)OR¹³ であって、R¹¹、R¹³は水素であり、

Xは、

- 1) - CH=CH - または
- 2) - C≡C -

であり、

R¹²は、

- 1) - Z-A_r²
- 2) - Z-R³ または
- 3) - C_nH_{2n}-C≡C-R¹⁷

であって、Zは原子価結合、またはC_nH_{2n}で表わされる直鎖または分岐アルケンであり、tは1～6の整数を示し、A_r²はフェニル、α-ナフチル、β-ナフチル、または少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしく

はフェノキシ置換したフェニルを表わし、R³ は炭素数 3～12 のシクロアルキルを表わし、u は 1～7 の整数であり、C_uH_{2u} は直鎖または分岐アルキレンを表わし、R¹⁷ は炭素数 1～6 の直鎖アルキルを表わし、E は -OH であり、

一般式は d 体、1 体または d 1 体を表わす。

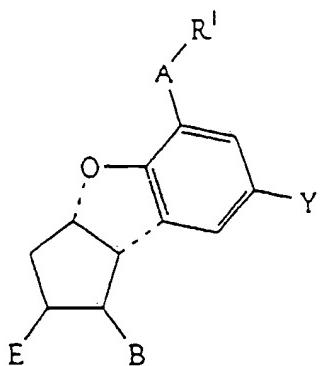
で表わされる 4, 8-インタ-m-フェニレンプロスタグラジン I₂ 誘導体または薬理学的に許容し得るその塩を有効成分とする腎不全治療薬。

3. 4, 8-インタ-m-フェニレンプロスタグラジン I₂ 誘導体がベラプロスト又はその塩である請求項 1 記載の腎不全治療薬。

4. 腎不全が慢性腎不全である請求項 1 乃至 3 記載の治療薬。

5. 腎不全の原因疾患が糸球体腎炎または糖尿病性腎症である請求項 1 乃至 3 記載の治療薬。

6. 一般式 (I)



式中、R¹ は、

(A) COOR²

ここで R² は、

- 1) 水素または薬理学的に受け入れられる陽イオン、
- 2) 炭素数1～12の直鎖アルキルまたは炭素数3～14の分岐アルキル

- 3) -Z-R³

ここでZは原子価結合、またはC_tH_{2t}で表される直鎖または分岐アルキレンであり、tは1～6の整数を示し、R³は炭素数3～12のシクロアルキルまたはR⁴の1～3個で置換された炭素数3～12の置換シクロアルキルであり、R⁴は水素または炭素数1～5のアルキル、

- 4) -(CH₂CH₂O)_nCH₃

ここで、nは1～5の整数、

- 5) -Z-Ar¹

ここでZは前記定義に同じ、Ar¹はフェニル、α-ナフチル、β-ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、α-フリル、β-フリル、α-チエニル、β-チエニルまたは置換フェニル（ここで置換基は少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニル、フェノキシ、p-アセトアミドベンズアミド、-CH=N-NH-C(=O)-NH₂、-NH-C(=O)-Ph、-NH-C(=O)-CH₃または-NH-C(=O)-NH₂であるもの）、

- 6) -C_tH_{2t}COOR⁴

ここでC_tH_{2t}、R⁴は前記定義に同じ、

- 7) -C_tH_{2t}N(R⁴)₂

ここでC_tH_{2t}、R⁴は前記定義に同じ、

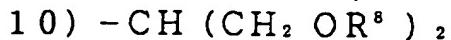
- 8) -CH(R⁵)-C(=O)-R⁶

ここでR⁵は水素またはベンゾイル、R⁶はフェニル、p-プロモフェニル、p-クロロフェニル、p-ビフェニル、p-ニトロフェニル、p-ベンズアミドフェニル、2-ナフチル、

- 9) -C_pH_{2p}-W-R⁷

ここで、Wは-CH=CH-、-CH=CR⁷-または、-C≡C-

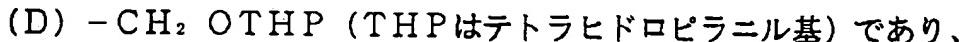
であり、R⁷ は水素または、炭素数1～30の直鎖もしくは分岐アルキルまたはアラルキルであり、pは1～5の整数、または、



ここでR⁸ は炭素数1～30のアルキルまたはアシル、



ここでR⁹ は水素、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～12の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数4～13のシクロアルキルアルキレン、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は上記(A) 5)の場合と同義）、炭素数7～12のアラルキルまたは-SO₂R¹⁰を表わし、R¹⁰は炭素数1～10のアルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は上記(A) 5)の場合と同義）、炭素数7～12のアラルキルを表わし、2つのR⁹ は同一でも異なっていてもよいが、一方が-SO₂R¹⁰を表わす場合は他のR⁹ は-SO₂R¹⁰ではないものとする、または、



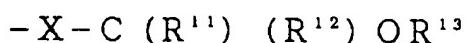
Aは、

- 1) -(CH₂)_m-
- 2) -CH=CH-CH₂-
- 3) -CH₂-CH=CH-
- 4) -CH₂-O-CH₂-
- 5) -CH=CH-
- 6) -O-CH₂-または
- 7) -C≡C-であり、

ここで、mは1から3の整数を示し、

Yは、水素、炭素数1～4のアルキル、塩素、臭素、フッ素、ホルミル、メトキシまたはニトロであり、

Bは、



ここで、 R^{11} は水素、または炭素数1～4のアルキルであり、 R^{13} は水素、炭素数1～14のアシル、炭素数6～15のアロイル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチルまたは τ -ブチルであり、

Xは、

- 1) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
- 2) $-\text{CH}=\text{CH}-$ または
- 3) $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、

R^{12} は、

- 1) 炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキルまたは、
- 2) $-\text{Z}-\text{Ar}^2$

ここでZは前記定義に同じ、 Ar^2 はフェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、または少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニルを表わし、または、

- 3) $-\text{C}_t\text{H}_2\text{OR}^{14}$

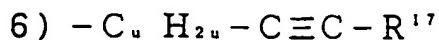
ここで $C_t\text{H}_2$ は前記定義に同じ、 R^{14} は炭素数1～6の直鎖アルキル、炭素数3～6の分岐アルキル、フェニル、少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、または、炭素数1～4の直鎖アルキルの1～4個で置換されたシクロペンチルまたはシクロヘキシルを表わし、または、

- 4) $-\text{Z}-\text{R}^3$

ここでZ、 R^3 は前記定義に同じ、または、

- 5) $-\text{C}_t\text{H}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{15})\text{R}^{16}$

ここで $C_t\text{H}_2$ は前記定義に同じ、 R^{15} 、 R^{16} は水素、メチル、エチル、プロピル、またはブチルを表わし、または、



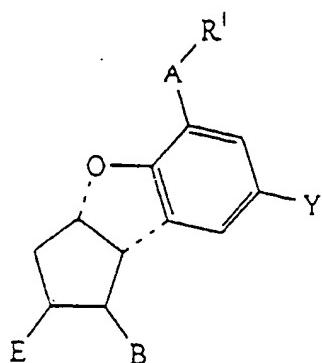
ここで u は1～7の整数であり、 $C_u H_{2u}$ は直鎖または分岐アルキレンを表わし、 R^{17} は炭素数1～6の直鎖アルキルを表わし、
Eは、水素、または $-OR^{18}$

ここで R^{18} は炭素数1～12のアシル、炭素数7～15のアロイルまたは R^2
(ここで R^2 は前記定義に同じ)を表わし、

一般式はd体、1体またはd1体を表わす。

で表わされる4, 8-インタ- m -フェニレンプロスタグラジンI₂、誘導体または薬理学的に許容し得るその塩の有効量を投与することを特徴とする腎不全の治療方法。

7. 4, 8-インタ- m -フェニレンプロスタグラジンI₂、誘導体が、一般式(I)



式中、 R^1 は $COOR^2$ であって、 R^2 は水素または薬理学的に受け入れられる陽イオンであり、

Aは、

- 1) $- (CH_2)_m -$ または
- 2) $-CH_2 - CH = CH -$

であって、 m は1から3の整数であり、

Yは水素であり、

Bは、 $-X-C(R^{11})(R^{12})OR^{13}$ であって、 R^{11} 、 R^{13} は水素であり、

Xは、

- 1) -CH=CH- または
- 2) -C≡C-

であり、

R¹²は、

- 1) -Z-Ar²
- 2) -Z-R³ または
- 3) -C_nH_{2n}-C≡C-R¹⁷

であって、Zは原子価結合、またはC_nH_{2n}で表わされる直鎖または分岐アルキレンであり、tは1～6の整数を示し、Ar²はフェニル、α-ナフチル、β-ナフチル、または少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニルを表わし、R³は炭素数3～12のシクロアルキルを表わし、uは1～7の整数であり、C_nH_{2n}は直鎖または分岐アルキレンを表わし、R¹⁷は炭素数1～6の直鎖アルキルを表わし、

Eは-OHであり、

一般式はd体、1体またはd1体を表わす。

で表わされるものである請求項6記載の腎不全の治療方法。

8. 4, 8-インター-m-フェニレンプロスタグラジンI₂ 誘導体がペラプロスト又はその塩である請求項6記載の腎不全の治療方法。

9. 腎不全が慢性腎不全である請求項6乃至8記載の治療方法。

10. 腎不全の原因疾患が糸球体腎炎または糖尿病性腎症である請求項6乃至8記載の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02973

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' A61K31/343, A61K31/5585, A61P13/12//C07D307/93

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' A61K31/343, A61K31/5585, A61P13/12//C07D307/93

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | WO, 99/13880, A1 (Toray Industries, Inc.), 25 March, 1999 (25.03.99), Claims 5, 11 ; Fig. 8 & EP, 1016408, A1 | 1-5 |
| X | Masahiko Kushiro, et al., "Therapeutic effects of prostacyclin analog on crescentic glomerulonephritis of rat", Kidney Int., 53(3), (1998), pp.1314-1320 | 1-5 |
| X | Y. Utsunomiya, et al., "Attenuation of immune complex nephritis in NZB/W F1 mice by a prostacyclin analog" Clin. Exp. Immunol., 99(3), (1995), pp.454-460 | 1-5 |
| X | Charles T. Steir, Jr., et al., "Beneficial action of beraprost sodium, a prostacyclin analog, in stroke-prone rats", J.Cardiovasc.Pharmacol., 30(3), (1997), pp.285-293 | 1-5 |

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

| | | |
|---|-----|--|
| * Special categories of cited documents: | "T" | later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "X" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | "Y" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" | document member of the same patent family |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | |

Date of the actual completion of the international search
25 July, 2000 (25.07.00)Date of mailing of the international search report
08 August, 2000 (08.08.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02973

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 6-10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
They pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/02973

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.Cl' A61K31/343, A61K31/5585, A61P13/12//C07D307/93

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int.Cl' A61K31/343, A61K31/5585, A61P13/12//C07D307/93

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X | WO, 99/13880, A1 (東レ株式会社) 25. 3月. 1999 (25. 03. 99) クレーム4, 5, 11, 第8図 & EP, 1016408, A1 | 1-5 |
| X | Kushiro, Masahiko, et al., "Therapeutic effects of prostacyclin analog on crescentic glomerulonephritis of rat", Kidney Int., 53(3), (1998), p. 1314-1320 | 1-5 |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

| | |
|---|--|
| 国際調査を完了した日 25.07.00 | 国際調査報告の発送日 08.08.00 |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官(権限のある職員) 内田 淳子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 4C 8115 |

| (続き) 関連すると認められる文献 | | |
|-------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | Utsunomiya, Y., et al. "Attenuation of immune complex nephritis in NZB/W F1 mice by a prostacyclin analog" Clin. Exp. Immunol., 99(3), (1995), p454-460 | 1-5 |
| X | Steir, Charles T., Jr., et al., "Beneficial action of beraprost sodium, a prostacyclin analog, in stroke-prone rats", J. Cardiovasc. Pharmacol., 30(3), (1997), p285-293 | 1-5 |

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 6-10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

人の身体の治療による処置方法である。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。